

Bosentan

Rol en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Juan Carlos Grignola*, Miguel Angel Gómez Sánchez**

Introducción

Importancia de la hipertensión pulmonar

Las alteraciones cardiovasculares más frecuentes son: la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial sistémica y la hipertensión pulmonar (HP).

La HP es una complicación habitual en el paciente con cardiopatía o valvulopatía izquierda. Cerca de un 40% de pacientes con enfermedad del lado izquierdo del corazón presenta HP y es la causa más frecuente de la misma (50%). Es un marcador pronóstico y tiene importantes implicaciones terapéuticas. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la HP también es una complicación frecuente (cerca del 15-20% de las HP), asociándose su presencia a menor sobrevida y peor evolución clínica. En ambas situaciones, el pronóstico de la enfermedad subyacente depende del grado de HP acompañante. La hipertensión arterial pulmonar (HAP), entidad menos frecuente, bien en su forma idiopática, heredable o asociada a situaciones clínicas diversas como las conectivopatías, cardiopatías congénitas, infección por virus de inmunodeficiencia humano (VIH) entre otras, puede afectar a 16 personas por millón de habitantes. Un cuarto grupo de HP debida a enfermedad trombótica crónica (5-10%) y finalmente la HP no aclarada o de mecanismos desconocidos¹.

En los últimos años, se han producido importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de la HP que han logrado una mejoría significativa en la supervivencia de esta enfermedad. Estos avances han sido impulsados por 4 reuniones mundiales de expertos. Las 2 primeras promovidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), tuvieron lugar en Ginebra (1975)², donde se elaboró la primera clasificación de la enfermedad vascular pulmonar, diferenciando arteriopatía pulmonar de la hiperten-

sión venosa pulmonar y enfermedad tromboembólica, estableciéndose el primer registro que permitió conocer la historia natural de la enfermedad³, y en Evian (Francia) en 1998⁴, que introdujo una clasificación fisiopatológica de la enfermedad con consecuencias importantes sobre el tratamiento de estos pacientes. Posteriormente, y en base al importante avance en el conocimiento de la genética y biopatología de la HP, siguieron las reuniones de Venecia en 2003, que consolidó con algunos cambios la clasificación anterior (se abandonó el término de HP primaria, se acuñó un subgrupo denominado HP familiar, se reclasificó la enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiomasia capilar pulmonar, se actualizaron los factores de riesgo y condiciones asociadas a la HP y se revisó la clasificación de la cardiopatías congénitas asociadas a *shunt* sistémico-pulmonar) y dio las primeras directrices sobre el empleo de los fármacos vasodilatadores pulmonares selectivos empleados con éxito hasta ese momento⁵, y finalmente la de Dana Point (California, EE.UU.) celebrada en febrero de 2008, donde se establecieron bases más racionales para la definición de HP.

Definición y clasificación de la hipertensión pulmonar

La HP se define por el incremento anómalo de la presión en la arteria pulmonar. En la reunión de Venecia (2003), se acordó por consenso que la HP estaba definida por una presión media de la arteria pulmonar (PMAP) mayor a 25 mm Hg en reposo o mayor de 30 mm Hg en esfuerzo. En base a los datos hemodinámicos de 996 adultos sanos recopilados de más de 30 publicaciones cuidadosamente seleccionadas, Olchewsky y col. (datos no publicados) establecieron unas bases más racionales para la definición de la HP, teniendo en cuenta que el valor

* Departamento de Fisiopatología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. República Oriental del Uruguay.

** Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid. España.

Correspondencia: Dr. Miguel Angel Gómez Sánchez.

Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Doce de Octubre.

Ctra. Andalucía Km 5,400 (28041). Madrid-España.

Teléfono: (0034) 913 908289 Fax: (0034) 913 908669 E-mail: mangomez@telefonica.net

Recibido: 10/12/2008 Aceptado: 10/03/2009

medio de la PMAP en reposo fue de $14 \pm 3,3$ mm Hg (Tabla 1). Destacándose que ni la edad ni el sexo parecen influir significativamente en estas cifras. A diferencia de lo que ocurre con la PMAP en reposo, la edad sí parece influir en la PMAP con el esfuerzo, así como el grado de esfuerzo (Tabla 2).

El esquema general de la reunión de Venecia (2003) se mantuvo en la clasificación de la reciente reunión de Dana Point⁶ (2008), aunque con algunos cambios:

- En el grupo I de HAP, se mantiene el término de HAP idiopática para los casos esporádicos sin causa conocida. Se ha cambiado el término “familiar” por el más ajustado de “heredable”, pues dada la posibilidad de mutaciones espontáneas *de novo* y la variabilidad en la penetrancia de las alteraciones genéticas, es posible la presencia de este tipo de HAP asociadas a genopatías sin que se dé una agregación familiar. Por otro lado, un cierto número de entidades poco frecuentes incluidas en este grupo en la clasificación anterior (HP asociada a trastornos tiroideos, glucogenosis, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, síndromes mieloproliferativos, esplenectomía) se ha trasladado al grupo V de miscelánea, ante la ausencia de pruebas del componente “arterial” en las mismas. Lo que a la vez retiró la indicación de tratamiento vasodilatador pulmonar en estas entidades. Lo contrario ha sucedido con la esquistosomiasis, que ha pasado a pertenecer a este grupo ante la evidencia de una fisiopatología y respuesta a fármacos similar a otras formas de HAP, a pesar de originarse en una parasitosis. Dos entidades muy particulares por su fisiopatología, mala respuesta terapéutica y rápida evolución son la enfermedad venooclusiva y la hemangiomatosis capilar. Puesto que sus características no reunían satisfactoriamente las de los grupos I y II, se les creó un grupo diferente, el grupo I.

- En el grupo II, HP asociada a insuficiencia cardíaca, se ha introducido una referencia explícita al tipo de disfunción ventricular izquierda. De especial importancia es la HP asociada a disfunción diastólica, muy frecuente en la clínica (en general con grados leves-moderados de HP), que a menudo causa problemas de diagnóstico diferencial con la HAP, cuyo enfoque terapéutico es muy diferente. Para llegar a diferenciar las 2 entidades, además de considerar los factores de riesgo para disfunción diastólica, es necesario realizar un cateterismo derecho, en el que una presión capilar pulmonar superior a 15 mm Hg será indicativa del origen cardiogénico de la HP.

- En el grupo III, HP asociada a neumatías, no se han introducido cambios significativos.

- En el grupo IV, HP tromboembólica, se ha eliminado la diferenciación un tanto artificial referente a la locali-

zación de los trombos (proximales, susceptibles de endarterectomía quirúrgica, frente a los distales, susceptibles de tratamiento con vasodilatadores pulmonares selectivos). Parece claro que se trata de una sola entidad fisiopatológica y cada vez es más frecuente que estos pacientes reciban un tratamiento mixto en el que los vasodilatadores pueden administrarse antes, durante y/o después de la endarterectomía.

- En el grupo V, que recoge una miscelánea de entidades cuya relación con la HP es poco clara o debida a múltiples causas, se ha visto engrosado por una lista de entidades que figuraban en el grupo I de la clasificación anterior, como se señaló precedentemente.

Fisiopatología de la hipertensión pulmonar: rol del sistema de la endotelina

La HP es una enfermedad crónica caracterizada por la remodelación progresiva vascular y la oclusión de las arteriolas pulmonares, que conlleva a la disfunción del ventrículo derecho (VD) y muerte por fracaso del mismo. La remodelación de la vasculatura pulmonar incluye proliferación intimal, hipertrofia de la capa media, fibrosis adventicial, necrosis fibrinoide y desarrollo de las lesiones plexiformes patognomónicas. La comprensión de la patogenia de la HAP ha progresado considerablemente en los últimos años⁷. Más allá del tipo de injuria o insulto vascular inicial, el resultado final es la disfunción de la célula muscular vascular lisa y la disfunción de la célula endotelial. Esta última resulta de un desbalance de las moléculas que controlan la homeostasis vascular y mantienen el tono vascular. En general, los niveles de las moléculas pro-vasodilatadoras y antiproliferativas, como el óxido nítrico (ON) y la prostaciclina, están disminuidas; mientras que las moléculas pro-vasoconstrictoras y pro-proliferativas, como el tromboxano A2 y la endotelina-1 (ET-1) están aumentadas. Ello ha permitido desarrollar estrategias terapéuticas cuyo objetivo es restablecer el balance de ambos grupos de moléculas (Figura 1). En este artículo nos centraremos en el rol del sistema de la ET-1 y el bloqueo del mismo mediante un antagonista no selectivo de los receptores de la ET-1, bosentan.

Biología del sistema de la endotelina

Desde su descubrimiento en 1988, la ET-1 ha sido implicada en forma creciente en la patogenia de la HAP⁸. La

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar (HP) según las cifras de presión media de la arteria pulmonar (PMAP) en reposo medida en el cateterismo derecho.

PMAP \leq 20 mm Hg: normal
PMAP = 21-24 mm Hg: HP límite (*borderline*)
PMAP \geq 25 mm Hg: HP manifiesta

Tabla 2. Clasificación de la hipertensión pulmonar en el ejercicio (límite superior de normalidad).

	Liviano (FC 100-110 lpm)	Submáximo (FC 130-135 lpm)
< 30 años	29 mm Hg	33 mm Hg
30-50 años	30 mm Hg	36 mm Hg
> 50 años	45 mm Hg	47 mm Hg

FC: frecuencia cardíaca. Lpm: latidos por minuto.

ET-1 está constituida por una cadena de 21 aminoácidos. Es producida fundamentalmente por el endotelio vascular, y en menor medida por otros tipos celulares incluyendo las células musculares lisas de la arteria pulmonar y los fibroblastos pulmonares⁹. Existen varios promotores que pueden estimular la síntesis de la ET-1, incluyendo la hipoxia, factores de crecimiento, citoquinas, estrés de cizallamiento, trombina y angiotensina II. Curiosamente su síntesis es inhibida por el ON y la prostaciclina, 2 moléculas cuya menor concentración contribuye en la fisiopatología de la HAP. Estudios pre-clínicos sugieren que los pulmones son el principal sitio de producción de la ET-1. Los pulmones no sólo producen ET-1, sino que también la quitan de la circulación, con un 47% de extracción en el primer paso a través éstos. En sujetos normales, no existe un gradiente arteriovenoso de ET-1 significativo a través del pulmón, ya que el aclaramiento y la secreción en el plasma están balanceados⁹. Existe clara evidencia de la activación del sistema de la ET en varios modelos pre-clínicos de HP, así como también en todas las categorías de HP en el ser humano. Tanto la ET-1 plasmática como la expresión en los vasos pulmonares

están aumentadas en varios tipos de HP (idiopática, HP asociada a enfermedad de tejido conectivo, cardiopatía congénita e infección por VIH). El nivel de ET-1 se correlaciona con la severidad clínica (*test* de 6 minutos y sobrevida) y hemodinámica (resistencia vascular periférica y PAM) de la enfermedad^{8,10,11} (Figuras 2 y 3). Sin embargo, su significado fisiopatológico no está aclarado. Los niveles de ET-1 parecen ser un marcador de la severidad de la disfunción endotelial más que su desencadenante; así la perfusión crónica de ET-1 en ratas hasta alcanzar los niveles encontrados en pacientes con HP reduce la vasorreactividad vascular pulmonar, pero no es capaz de inducir la HP¹². Más aún, la sobreexpresión de ET-1 en animales transgénicos tampoco resulta en HP¹³. Los efectos biológicos de la ET-1 se deben a su unión con dos tipos de receptores de endotelina A y B (ET_A y ET_B). Ambos receptores se expresan en la capa media de las arterias pulmonares a nivel de las células musculares lisas y fibroblastos, donde median vasoconstricción, proliferación y fibrosis. El ET_B se encuentra fundamentalmente en el endotelio y su estimulación provoca liberación de ON, determinando una moderada vasodilatación

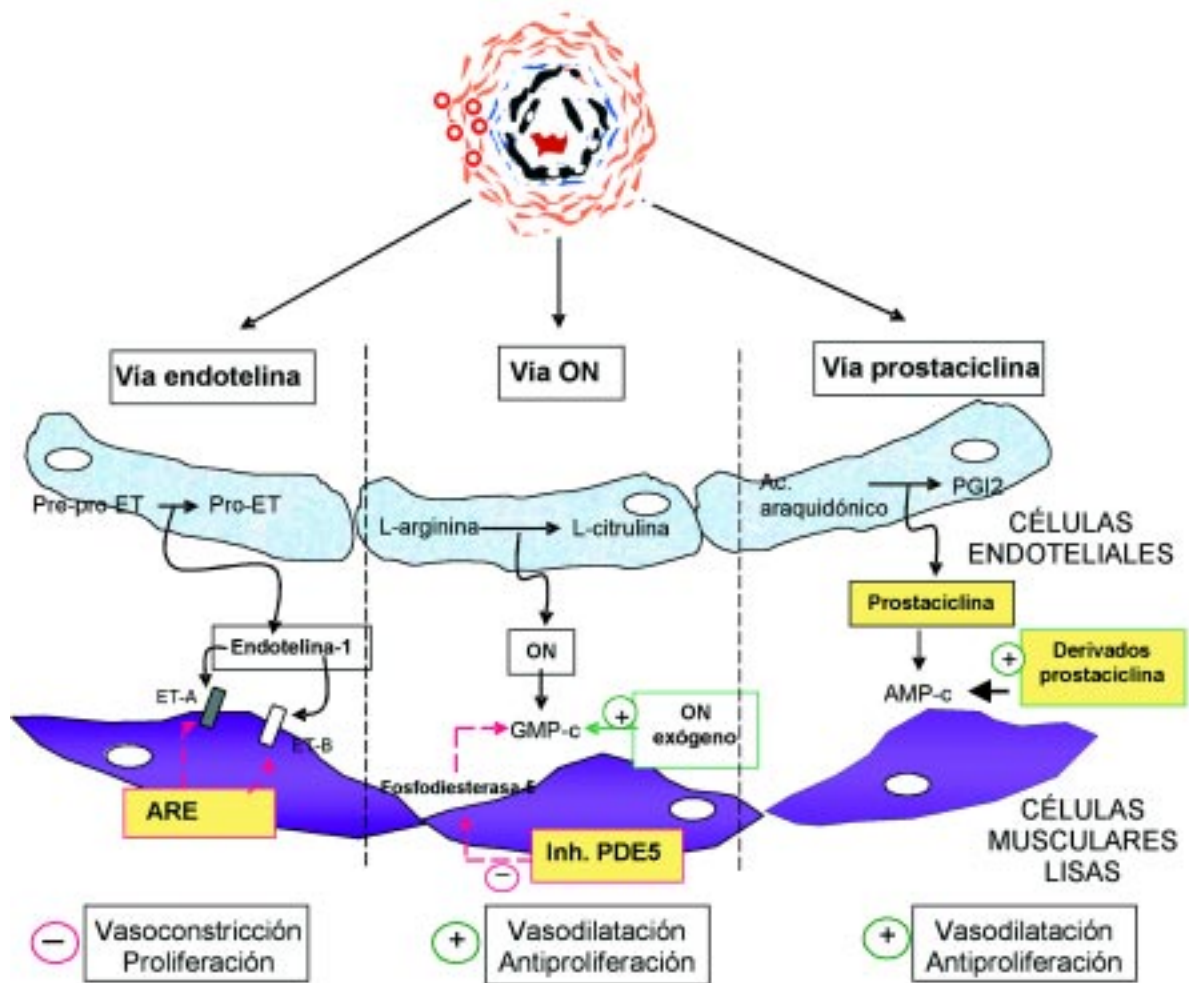


Figura 1. Objetivos terapéuticos en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Arriba: sección transversal de una arteria pulmonar pequeña (< 500 µm) de un paciente con HAP severa. AMP-c: adenosina monofosfato cíclico. GMP-c: guanosina monofosfato cíclico. ET: endotelina. ET_A y ET_B: receptores A y B de la ET. PDE5: fosfodiesterasa tipo 5. PGI₂: prostaglandina I₂.

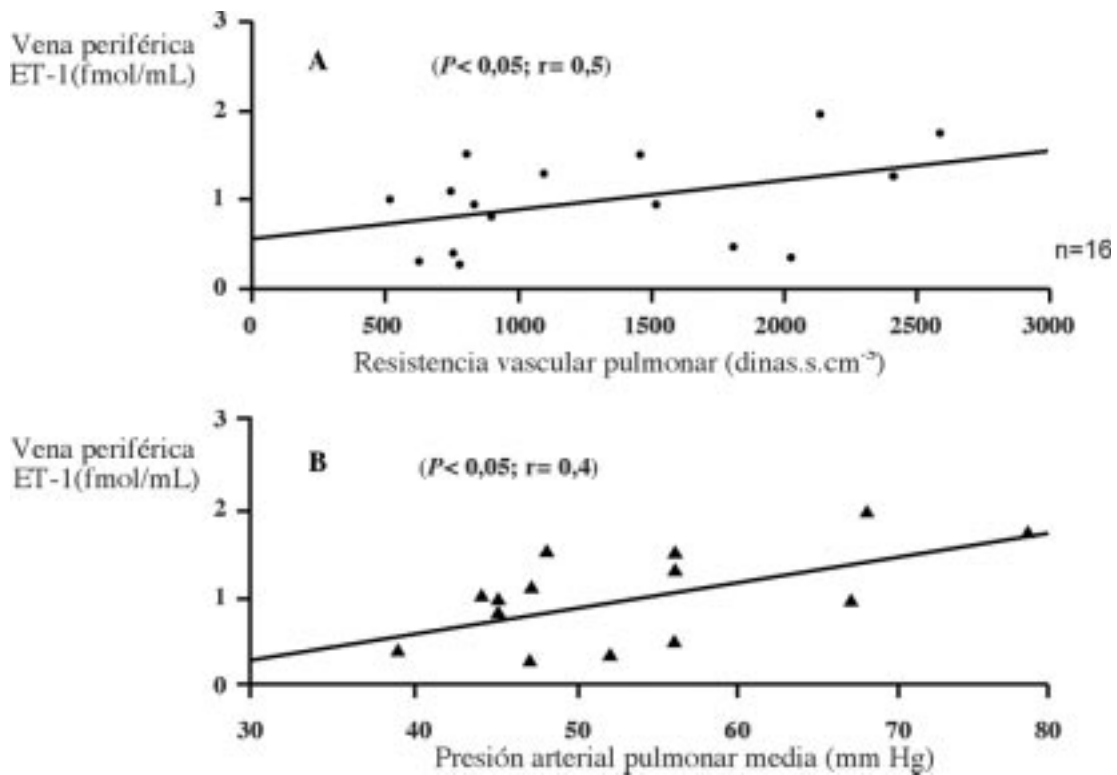


Figura 2. Correlación de los niveles plasmáticos de ET-1 y la severidad hemodinámica de la hipertensión pulmonar. (Modificado de Rubens y col., 2001¹⁰).

transitoria, además de ser el encargado del aclaramiento plasmático de la ET-1 e inhibir la enzima convertidora de ET-1 (requerida para producir ET-1 madura) (Figura 4). La densidad de receptores en las arterias distales y el parénquima pulmonar es 2 veces mayor ($p < 0,05$) en pacientes con HP con respecto a sujetos control, a la vez que si bien predominan los ET_A , la relación ET_A/ET_B disminuye significativamente, debido a un aumento porcentual de los ET_B hacia los vasos distales (36 ± 3 vs $3 \pm 1\%$)⁹. Otro concepto importante a tener en cuenta es que la distribución relativa de los receptores ET_A y ET_B pueden depender del tipo de HP. Bauer y col. demostraron que, en la HP trombótica crónica, la expresión de los ET_B estaba aumentada; mientras que la de los ET_A no se modificó¹⁴. A su vez, debemos conocer cual fracción del ET_B está alterada, la endotelial (aclaramiento de ET-1 y vasodilatación) o la muscular o fibroblástica, ya que la estimulación de esta última sub-población conlleva a la vasoconstricción, proliferación y fibrosis en pacientes con HP. Clásicamente, se ha sugerido que el endotelio podría ser disfuncionante, resultando en la pérdida de función o disminución de la expresión del ET_B endotelial. Recientemente, Langleben y col. demostraron que el aclaramiento de la ET-1 por los ET_B estaba modestamente reducido en pacientes con HAP idiopática, asociada a enfermedad del tejido conectivo y en la HP trombótica crónica, sugiriendo que los altos niveles de ET-1 observados en la HAP se deban predominantemente a un exceso de síntesis más que a una caída de su aclaramiento¹⁵.

Bosentan: antagonista dual o no selectivo de los receptores de la endotelina

Bosentan es un antagonista competitivo no selectivo de los receptores de endotelina (Figura 5). Previene la proliferación celular mediada por la ET-1 en tejido humano *ex-vivo*. Este efecto antiproliferativo es significativamente mayor en las células musculares lisas de los vasos pulmonares de pacientes con HAP, que en el mismo tipo de células procedentes de sujetos sanos.

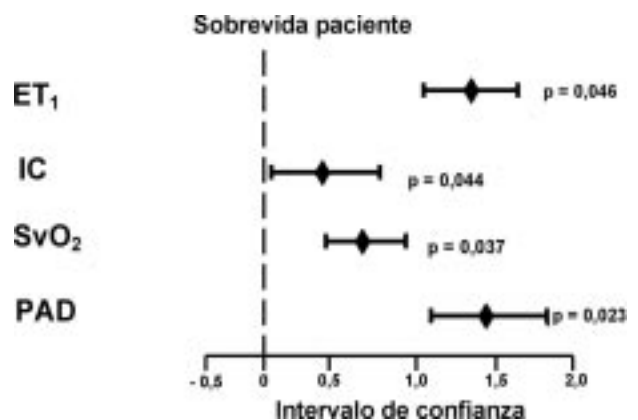


Figura 3. Correlación entre los niveles plasmáticos de ET-1 y la sobrevida en la hipertensión arterial pulmonar idiopática (Adaptado de Galié y col., 1996¹¹). IC: índice cardíaco. RVP: resistencia vascular pulmonar.

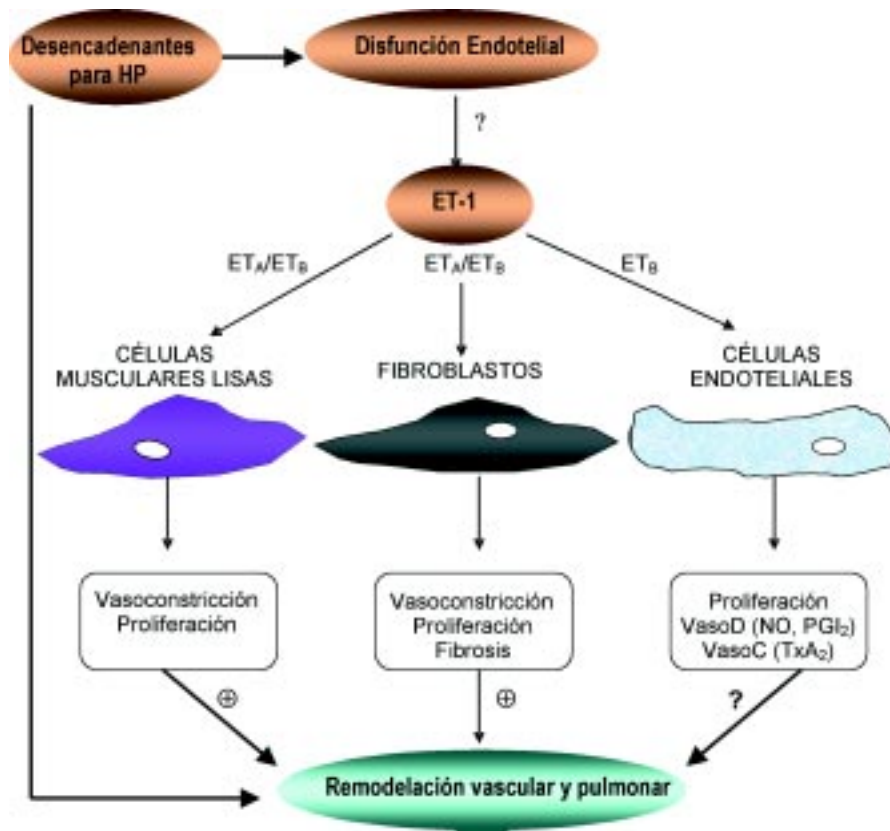


Figura 4. Efectos de la ET-1 en la hipertensión arterial pulmonar. (Modificado de Dupuis & Hoeper, 2008⁹).

La máxima concentración plasmática y el área debajo de la curva luego de dosis simples o múltiples v/o es proporcional a la dosis utilizada dentro del rango de dosificación (≤ 500 mg/día)¹⁵. La viabilidad absoluta es del 50% luego de la administración v/o. Presenta una baja tasa de absorción debido a su escasa hidrosolubilidad (tiempo a la concentración máxima 3 hs). Se une fundamentalmente a la albúmina hasta un 98% y luego de 3 a 5 días de ser administrado alcanza niveles de los parámetros farmacocinéticos estables. Se metaboliza en el hígado mediante la vía de la citocromo P450 (CYP450): la CYP2C9 y la CYP3A4. Primariamente sufre hidroxilación y demetilación dando lugar a los metabolitos Ro 48-5033 (capaz de producir hasta el 20% de los efectos de bosentan) y Ro 47-8634 (inactivo) para luego de una posterior metabolización formar el metabolito Ro 64-1056 inactivo, que se elimina por las heces. Luego de la administración de múltiples dosis se produce la auto-inducción de CYP2C9 y CYP3A4, alcanzo el máximo a los 4-5 días.

Debido a que es sustrato y a la vez inductor de las isoenzimas hepáticas CYP2C9 y CYP3A4, bosentan puede interactuar con otros sustratos de la CYP2C9 (S-warfarina, glibenclámda, anticonceptivos orales) e inductores de la CYP2C9 o 3A4 (carbamecepa, glibenclámda) o inhibidores (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, ritona-

vir, voriconazol, eritromicina, ciclosporina)¹⁵. El uso de bosentan está contraindicado en pacientes que reciban glibenclámda, ciclosporina o anticonceptivos orales en forma concomitante. Otras drogas con las que puede interactuar son el tracolimus y sirolimus, así como la rifampicina.

Evidencia de la eficacia clínica de bosentan en la hipertensión pulmonar

Fue el primer tratamiento oral disponible para pacientes con HAP. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2001 y en Europa en el 2002. Hasta el

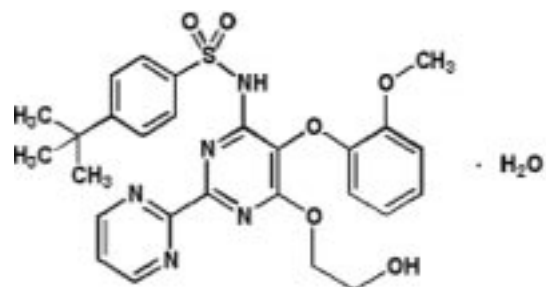


Figura 5. Estructura química del bosentan.

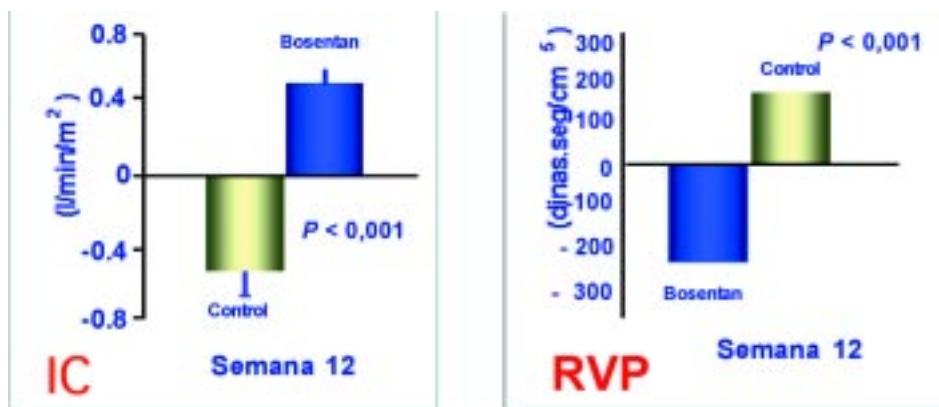


Figura 6. Aspectos fisiopatológicos del síndrome de Eisenmenger. IC: índice cardíaco. RVP: resistencia vascular pulmonar.

momento, las autoridades han aprobado el uso de bosentan sólo para pacientes con HAP en clase funcional II/III (Europa) o III/IV (USA y Canadá). Se han realizado varios ensayos clínicos con este fármaco y cada vez es mayor la experiencia clínica en distintos tipos de HP¹⁷.

Hipertensión arterial pulmonar idiopática y asociada a esclerodermia

La eficacia de bosentan fue demostrada por primera vez en 2001, en un estudio piloto fase II realizado por Channick y col.¹⁸ que incluyó 32 pacientes en clase III con HAP idiopática o asociada a enfermedad de colágeno (AC-351). Fueron randomizados 2:1 para recibir 125 mg/12 hs de bosentan o placebo. A las 12 semanas se objetivó una mejoría significativa en los parámetros hemodinámicos: aumento del índice cardíaco y descenso de la presión auricular derecha y de la resistencia vascular pulmonar (Figura 6). Asimismo mejoró la capacidad funcional, evidenciado por un aumento del *test* de 6 minutos (+ 60 metros).

En un ensayo clínico siguiente fase III (BREATHE-1: *Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-1*), bosentan mejoró la distancia caminada en 6 minutos en 44 metros después de 16 semanas de tratamiento, además de mejorar significativamente el índice de disnea de Borg, la clase funcional y el tiempo de empeoramiento clínico¹⁹. Se incluyeron 213 pacientes en clase III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA), los que fueron randomizados 1:1 a recibir placebo o bosentan a dosis 62,5 mg/12 hs durante 1 mes seguidos de 125 mg/12 hs o 250 mg/12 hs durante 12 semanas. Ambas dosis de bosentan produjeron un efecto beneficioso, aunque fue más pronunciado en la dosis de 250 mg/12 hs respecto a la de 125 mg/12 hs (+ 54 y + 35 metros, respectivamente). Sin embargo, no se pudo establecer una clara relación dosis/respuesta. Hubo diferencias en la respuesta de ambos grupos de pacientes, mientras que en la HAP idiopática la distancia recorrida se incrementó a +46 metros (vs -5 metros en placebo), en la esclerodermia se evitó el deterioro (+ 3 en bosentan vs -40 metros en el placebo).

En cuanto a la hepatotoxicidad, el aumento de las transaminasas de más de 3 veces el límite superior normal fue más severa y con mayor frecuencia en la dosis de 250 mg/12 hs (14%) con respecto a 125 mg/12 hs (4%). No obstante, se observó una reducción de las transaminasas al disminuir la dosis. Es por ello que la dosis recomendada se estableció en 125 mg/12 hs. A la vez que, las autoridades europeas (*European Medicines Agency*: EMEA) solicitaron la realización de un sistema de vigilancia postcomercialización para valorar en forma más exacta los efectos hepatotóxicos observados (TRAX PMS), como veremos más adelante.

El estudio BREATHE-1 incluyó un subestudio ecocardiográfico en 85 pacientes con HAP idiopática²⁰. El índice cardíaco estimado por Doppler, el índice de Tei, la relación de área diastólica entre el VD/VI (ventrículo izquierdo) y la escala de graduación del derrame pericárdico evolucionaron favorablemente en los pacientes con bosentan versus placebo.

En los estudios abiertos a continuación con bosentan, 169 pacientes con HAP idiopática enrolados en los 2 estudios previos (AC-351 y Breathe-1) fueron seguidos durante una media de 2,1 ± 0,5 años²¹. Se observó una tasa de supervivencia de 96 y 89% al año y dos años respectivamente (versus el 69 y 57% de la cohorte de referencia de la NIH, basada en parámetros hemodinámicos). Los predictores de mal pronóstico fueron la clase funcional IV de la NYHA y una distancia recorrida en el *test* de 6 minutos menor a 358 m en la evaluación inicial. A su vez, el 85 y 70% de los pacientes permanecían estables con bosentan como monoterapia al cabo del primer y segundo año, respectivamente. Se produjeron 20 muertes y 3 trasplantes pulmonares, y el 19% de pacientes recibieron tratamiento combinado con prostanoides. Se produjo una elevación patológica de las transaminasas en un 14,9% de los pacientes, siempre reversible y en el 7,2% la elevación fue superior a 5 veces el límite superior normal. Se realizó un subestudio en la población con HP asociada a la esclerodermia (66 pacientes, 44 con bosentan y 22 placebo), observándose una supervivencia del 85,9% al año y del 73,4% a los 2 años²². Estas tasas de supervivencia son significativamente mayores a las históricas de pa-

cientes con HAP asociada a esclerodermia y no tratados, en donde sobrevivían 45% al año y 35% a los 2 años²³. Ocho pacientes (16%) debieron recibir epoprostenol adicional a bosentan y 7 pacientes (14%) recibieron epoprostenol en sustitución a bosentan. Por último, Denton y col. realizaron un análisis a largo plazo de 53 pacientes con HAP asociada a conectivopatías en clase funcional III y que recibieron bosentan 62,5 mg/12 hs en las primeras 4 semanas y luego 125 mg/12 hs en las siguientes 44 semanas, completando 1 año de seguimiento²⁴. Encontraron que un 27% de los pacientes mejoraban la clase funcional y un 16% la empeoraban al año, con un 92% de sobrevida al año y 68% sin empeoramiento clínico. Recientemente, se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, diseñado específicamente para estimar los efectos de bosentan en pacientes con HAP en clase funcional II (EARLY: *Endothelin Antagonist tRial in miLdly symptomatic PAH patients*)²⁵. El análisis se realizó con 168 pacientes en clase funcional II (80 recibieron bosentan: 62,5 mg/12 hs en las primeras 4 semanas y 125 mg/12 hs en las siguientes 20 semanas y 88 placebo) que completaron un período de seguimiento de 6 meses. Se incluyeron pacientes del grupo I es decir con HAP idiopática, familiar, asociada a VIH, CIA con defecto menor a 2 cm, CIV con defecto menor a 1 cm, conducto arterioso persistente o asociada a conectivopatías y enfermedades autoinmunes. Los principales hallazgos fueron una caída significativa de la resistencia vascular pulmonar (22,6%, $p < 0,0001$) con una mejoría no significativa del *test* de la marcha de 6 min (19,1 m; $p = 0,0758$) y una disminución significativa del tiempo al empeoramiento clínico del 77% comparado con el placebo (*log rank* $p = 0,0114$). Como objetivo secundario observaron una caída significativa del NT-proBNP a los 6 meses (-471 ng/ml; $p = 0,0003$). Los autores concluyen que los pacientes con HAP en clase fun-

cional II también empeoran sin tratamiento, y este empeoramiento ya lo podemos ver a los 6 meses (evolución del grupo placebo) y que el tratamiento con bosentan puede retrasar de forma significativa el deterioro clínico de estos pacientes.

Por último, cabe señalar que en un reciente estudio retrospectivo de 103 pacientes con HAP idiopática en clase funcional III (91) y clase IV (12), Provencher y col. confirman los hallazgos descritos en los estudios aleatorizados descritos previamente²⁶. A los 4 meses de tratamiento con bosentan, la distancia recorrida en 6 minutos aumentó significativamente (322 ± 15 a 364 ± 109 metros) con mejoría de los parámetros hemodinámicas, mejoría que se mantuvo hasta el año de tratamiento. La tasa de sobrevida global estimada fue de 89% a los dos años. De las variables asociadas a la evolución a largo plazo se encontró que la distancia recorrida en 6 minutos y la presión auricular derecha basal y el porcentaje de cambio de la resistencia vascular pulmonar a los 4 meses son las más significativas.

Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas

Los defectos septales auriculares y ventriculares, así como defectos cardíacos complejos pueden desarrollar HAP. Si estos defectos permanecen sin reparación, se mantiene un cortocircuito izquierda-derecha, con un aumento del flujo sanguíneo hacia la circulación pulmonar. Con el paso del tiempo la luz de las arteriolas disminuyen, debido en parte a la proliferación de los múltiples componentes de la pared vascular inducida en parte por el aumento de la tensión de cizallamiento¹⁷. Estos cambios se asocian con disfunción endotelial y muscular determinando un aumento persistente de la resistencia vascular pulmonar. En cuanto la PMAP aumenta, el cortocircuito

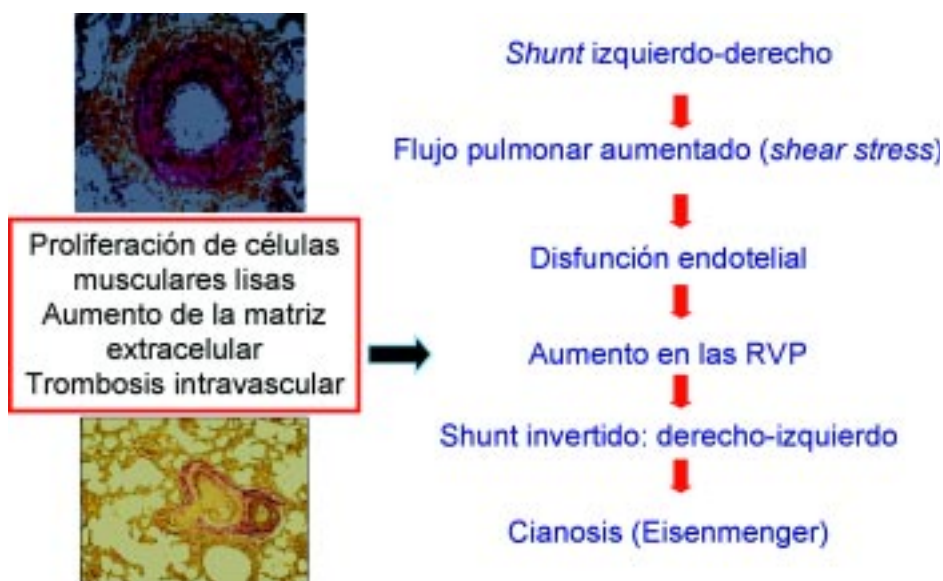


Figura 7. Evolución de *shunt* izquierda-derecha en la hipertensión arterial pulmonar.

se invierte (de derecha a izquierda), produciéndose desoxigenación de la sangre arterial lo cual se manifiesta clínicamente con la aparición de cianosis labial y subungueal (Figura 7). Este fenómeno de cortocircuito derecha-izquierda con resistencias vasculares pulmonares elevadas define el síndrome de Eisenmenger (SE) y representa una HAP particularmente severa, con pobre tolerancia al ejercicio y mala calidad de vida, aunque con una mayor sobrevida comparada con las otras formas de HAP. Ello es debido al fenotipo fetal que persiste en el ventrículo derecho, pudiendo soportar resistencias pulmonares de 2800 a 3400 dinas.s.cm⁻⁵. Las características histopatológicas del SE son groseramente idénticas a las observadas en otras formas de HAP. Asimismo se han encontrado niveles de ET-1 en estos pacientes, aunque sin una correlación tan clara con la severidad hemodinámica. Ello puede deberse a múltiples factores como el tamaño y localización del defecto y la 'susceptibilidad individual'²⁷. Estos hallazgos fueron la base del ensayo BREATHE-5, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con SE, seguidos 16 semanas²⁸. El primer objetivo fue demostrar que bosentan no agravaba el *shunt* y por ende no deterioraba la saturación arterial de oxígeno. Concomitantemente se produjo una reducción significativa de la resistencia vascular pulmonar (-472 dinas.s.cm⁻⁵; p=0,04), con un aumento de la distancia recorrida en 6 min (+53,1 m, p=0,008) y mejora de la clase funcional NYHA.

En un estudio abierto continuado (BREATHE-5 OLE), Gatzoulis y col. comunican un mantenimiento de la mejora en la capacidad funcional al cabo de 40 semanas en los pacientes que seguían recibiendo bosentan²⁹. A su vez, los pacientes del grupo placebo que en la fase abierta del estudio recibieron bosentan mejoraron la distancia caminada a 32 m.

Hipertensión pulmonar asociada a virus de la inmunodeficiencia humana

El ensayo clínico BREATHE-4 fue diseñado como un estudio prospectivo y no comparativo de 16 semanas de duración. Se incluyeron 16 pacientes con HP asociada a infección VIH, 15 en clase III de la NYHA y uno en clase IV; todos excepto 1 recibían simultáneamente tratamiento con una combinación de al menos 3 fármacos antirretrovirales³⁰. En la semana 16, todos los parámetros de eficacia del estudio mejoraron: el perfil hemodinámico (índice cardíaco +0,9±0,7 l/min/m² y la resistencia vascular pulmonar -339 ± 209 dinas.s.cm²), el *test* de 6 min (91 ± 60 m) y las variables ecocardiográficas (reducción del área de la aurícula y del ventrículo derechos, del derrame pericárdico y del índice de excentricidad diastólico). Durante el estudio no hubo ningún muerto y ningún paciente requirió tratamiento de rescate. Se produjo un 12% de elevación de transaminasas que no requirieron la retirada de bosentan. El tratamiento con bosentan no tuvo impacto negativo en el control de la infección VIH.

Hipertensión pulmonar idiopática y asociada a cardiopatía congénita en niños

El ensayo clínico BREATHE-3 fue diseñado como un estudio abierto, prospectivo, múltiple-dosis y no controlado con placebo de 12 semanas de duración, con el objetivo de estudiar la farmacocinética, eficacia y seguridad de bosentan en niños con HP. Se incluyeron 19 niños entre 4 y 17 años, 10 con HAP idiopática y 9 asociada a cardiopatía congénita, en clase funcional III de la NYHA³¹. Se dividieron en 3 grupos según peso y el uso simultáneo de epoprostenol (52% de los pacientes). La dosis administrada en las primeras 4 semanas fue de 62,5 mg/12 hs (> 40 kg), 31,5 mg/12 hs (20-40 kg) y 31,5 mg/día (10-20 kg). La dosis de mantenimiento fue de 125 mg/12 hs, 62,5 mg/12 hs y 31,5 mg/12 hs, respectivamente. En la semana 12 se produjo una mejora significativa del perfil hemodinámico con reducción de las resistencias vasculares pulmonares. En 3 pacientes, se elevaron las transaminasas y en 2 se suspendió el tratamiento con bosentan. No hubo *exitus* durante el estudio.

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

El primer estudio doble-cego, aleatorizado y controlado por placebo que analizó los efectos de bosentan en la hemodinamia y la capacidad funcional en pacientes con HPTEC es el estudio BENEFiT (*Bosentan Effects in Inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension*)³². Se incluyeron 157 pacientes, randomizados: 80 placebo y 77 recibieron bosentan ya sea con HPTEC inoperable o con HP persistente luego de 6 meses de la cirugía. Los objetivos co-primarios fueron el cambio en la resistencia vascular y la distancia recorrida en 6 min. Se observó una reducción significativa en la resistencia vascular (-24,1%, -193 dinas.s.cm⁻⁵; p=0,0001) y en el índice cardíaco (+0,3 l/min/m²; p=0,0007), con una reducción del NT-ProBNP (-622 ng/l; p=0,0034). Sin embargo, no hubo cambios significativos en el *test* de la marcha. Una de las hipótesis que podría explicar estas discrepancias en los resultados es que los pacientes con HPTEC son más añosos y que tomaría más de 16 semanas para que la mejoría hemodinámica se expresara en una mejoría clínica¹⁷. Estos resultados sugieren que bosentan mejora la hemodinámica en los pacientes con HPTEC inoperable o con HP persistente después de la endarterectomía pulmonar.

Hipertensión porto-pulmonar

En la hipertensión porto-pulmonar (HPP) no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de bosentan, aunque existen experiencias preliminares que muestran que la medicación fue bien tolerada y no hubo evidencia de daño hepático relacionado con el uso de bosentan³³. Hoepfer y col. valoraron el tratamiento con

bosentan en 11 pacientes con clase funcional III-IV, con cirrosis hepática estadio A de Child y con HPP severa. Todos los pacientes mejoraron su capacidad funcional tras 1 año de tratamiento (*test* de 6' de 310 ± 102 a 388 ± 81 metros y consumo pico de oxígeno de $12,6 \pm 3,5$ a $16,6 \pm 2,8$ ml/kg/min), conjuntamente con el perfil hemodinámico dado por la reducción de las resistencias vasculares pulmonares. La HPP moderada severa (PAPM > 35 mm Hg; resistencia vascular pulmonar > 3,1 UW) supone un elevado riesgo perioperatorio para el paciente candidato a trasplante hepático, pudiendo alcanzar una mortalidad perioperatoria > 50%. Clift y col. comunican la evolución favorable de un paciente con HPP moderada que se incrementó tras el trasplante, determinando una insuficiencia cardíaca derecha que mejoró con el agregado de bosentan a la terapia de base³⁴.

Tratamientos combinados

Un esquema terapéutico basado en la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción podría obtener mejores resultados que la monoterapia. Existen 2 posibles tácticas de tratamiento combinado: a) la combinación secuencial, en donde se agrega un segundo fármaco al que venía recibiendo el paciente, y b) inicio concomitante de 2 fármacos. Bosentan ha sido estudiado en combinación con otras drogas específicas para el tratamiento de la HP.

1. Bosentan combinado con prostanoides

Se ha realizado con 2 pautas diferentes. En pacientes tratados crónicamente con prostanoides que comienzan a deteriorar su situación clínica, en los que el tratamiento combinado es una estrategia de rescate. Se analizó una cohorte de 20 pacientes tratados crónicamente con iloprost o beraprost (16 ± 13 meses) con mala evolución, a los que se añadió bosentan a dosis habituales³⁵. Se observó una mejoría de la capacidad funcional a los 3 meses de tratamiento combinado dado por el *test* de 6 minutos y el consumo pico de oxígeno en la ergoespirometría. Recientemente, se han comunicado experiencias inversas, en donde el paciente que estaba recibiendo bosentan, se le agregaba iloprost inhalado. Dos estudios aleatorizados y controlados, el STEP-1 (*Safety and pilot efficacy Trial in combination with bosentan for evaluation in Pulmonary arterial hypertension*) y el COMBI (*Combination Therapy of Bosentan and Aerolised Iloprost in idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension*), han demostrado resultados mixtos. Ambos confirman que la combinación es segura, pero sólo el STEP-1 demostró una mejoría clínica^{36,37}.

Recientemente, se comunicó un estudio retrospectivo de 38 pacientes con HAP de un único centro tratados con treprostinil s/c en forma crónica, 2 en clase II, 29 en clase III y 7 en clase IV de la NYHA³⁸. Bosentan se agregó en 19 pacientes, de los cuales 7 tenían efectos colaterales intolerables al treprostinil (duración media de 770 ± 307 días y 38 ± 18 ng/kg/min al inicio de bosentan). El seguimiento con terapia combinada fue de 485 días. La com-

binación treprostinil + bosentan aumentó la distancia recorrida en 6' (333 ± 79 vs 374 ± 110 metros), y redujo la PMAP y la presión de la aurícula derecha. Doce pacientes estaban en clase II, 5 en clase III y uno en clase I. No existieron efectos colaterales y la dosis de treprostinil se mantuvo después de agregar bosentan.

La segunda estrategia plantea el tratamiento combinado como estrategia terapéutica inicial intentando lograr su máxima eficacia en el período más breve de tiempo. Así se llevó a cabo el estudio BREATHE-2, ensayo clínico randomizado y controlado con placebo de 16 semanas de duración que comparó la eficacia y seguridad de epoprostenol + placebo frente a epoprostenol + bosentan como tratamiento inicial en 33 pacientes con HAP idiopática (80%) y colagenosis (20%), en clase funcional III (76%) y IV (24%) de la NYHA³⁹. Desafortunadamente este estudio no demostró beneficios significativos de la rama epoprostenol + bosentan, entre las causas figuran el bajo número de pacientes y el corto seguimiento.

2. Bosentan combinado con sildenafil

Estudios preliminares sugieren que bosentan puede ser combinado en forma segura con el sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 en pacientes con HAP. Dos ensayos no controlados describen una mejoría en la capacidad de ejercicio (distancia recorrida y consumo pico de oxígeno) cuando el sildenafil se agregaba a bosentan en pacientes con HAP idiopática⁴⁰. Dicho efecto beneficioso se mantuvo durante un tiempo medio de seguimiento de 9 meses. Sin embargo, no hubo un claro beneficio en pacientes con HAP asociada con esclerodermia, sugiriendo que no todas las formas de HAP responden de la misma forma a la terapia médica⁴¹.

Un elemento a tener en cuenta cuando se combina bosentan + sildenafil es la interacción farmacocinética entre ambos fármacos, resultando en un aumento de la concentración de bosentan y un descenso de la de sildenafil, lo que podría aumentar la hepatotoxicidad, a la vez de reducir la eficacia del tratamiento combinado. Si bien hasta ahora no hay evidencia de un aumento de hepatotoxicidad por el tratamiento combinado, sí se ha demostrado una disminución en la concentración plasmática del sildenafil⁴², aunque si ello se asocia con una menor eficiencia clínica del tratamiento combinado, es una cuestión debatida.

El estudio de la combinación de bosentan y sildenafil versus sildenafil en monoterapia (*Combination Of Bosentan and Sildenafil versus Sildenafil Monotherapy on morbidity and mortality in symptomatic PAientS with PAH: COMPASS-1*) demostró que la respuesta hemodinámica aguda a sildenafil fue similar en pacientes pretratados con bosentan y los no tratados, pero ello no es suficiente para excluir la hipótesis de que bosentan disminuye la eficacia terapéutica de sildenafil (datos no publicados).

Actualmente, está en curso el estudio COMPASS-2 que examinará los efectos a largo plazo del agregado de bo-

Tabla 3. Manejo clínico del aumento de las transaminasas hepáticas

NIVELES DE TGO/TGP	TRATAMIENTO Y CONTROLES CLINICOS
1 a 3 x VLN	Continuar monitorizando, no cambios en la monitorización o en la dosis.
De 3 a 5 x VLN	Confirmar con otra analítica; si se confirma, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y realizar enzimas hepáticas cada 2 semanas. Continuar o reintroducir bosentan si los niveles vuelven a valores pre-tratamiento.
De 5 a 8 x VLN	Confirmar analítica; interrumpir tratamiento; monitorizar enzimas al menos cada 2 semanas. Considerar reintroducir tratamiento si las enzimas vuelven a valores pre-tratamiento.
> 8 x VLN	Interrumpir tratamiento; no reintroducir bosentan.

VLN: valor límite superior normal.

sentan a sildenafil⁹. Incluirá unos 600 pacientes con HAP que reciben por lo menos durante 12 semanas o más sildenafil a dosis ≥ 20 mg, a los que se agregará durante las primeras 4 semanas bosentan a 62,5 mg/12 hs y luego 125 mg/12 hs como dosis de mantenimiento. Como objetivos co-primarios se valorará el *test* de los 6' a las 16 semanas y la morbimortalidad con un análisis farmacoeconómico concomitante.

Tolerancia y perfil de seguridad

En los distintos ensayos clínicos se ha constatado que bosentan puede producir hepatotoxicidad, especialmente a dosis altas. Este efecto puede observarse en las fases precoces o tardías del tratamiento, aunque generalmente ocurren en los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento. Estas anomalías son generalmente asintomáticas y se resuelven al disminuir la dosis o suspender el tratamiento. El mecanismo más probable de toxicidad hepática es la competición dosis dependiente de bosentan y sus metabolitos con la excreción biliar de las sales biliares, produciendo una retención de las sales biliares que pueden ser tóxicas para los hepatocitos⁴³. Inicialmente los datos de tolerabilidad de bosentan fueron aportados por el fabricante a partir del análisis por un lado de los 245 pacientes adultos provenientes de los 2 primeros ensayos (AC-351 y BREATHE-1) y por otro del estudio BREATHE-3 para la población pediátrica. No obstante y en forma reciente, se aportaron datos adicionales a partir de un programa de vigilancia postcomercialización, el TAP (*Tracleer Access Program*) en EUA y el TRAX PMS (*Tracleer Excellence PostMarketing Surveillance*) en 18 países de Europa⁴⁴. Este último registró la incidencia de efectos adversos en casi 4848 pacientes adultos (> 12 años) con HAP (80% de los pacientes tratados en Europa, de mayo 2002 a noviembre 2004) que recibieron bosentan durante una media de 31 semanas⁴⁵, y 146 niños entre 2 y 12 años que recibieron bosentan durante una media de 29 semanas⁴⁶. En los adultos se observó un aumento mayor a 3 veces el límite superior normal de las transaminasas en un 7,6% de tasa cruda, correspondiente a una tasa

anualizada de 10,1%, muy similar a las tasas reportadas en los ensayos (12,8% y 11,2%). De los 380 pacientes con hepatotoxicidad, 38% continuaron con bosentan, 13% reintrodujeron bosentan (de los cuales 14 tuvieron que discontinuar) y 49% discontinuaron. Ninguno presentó insuficiencia hepática y todos revirtieron sin secuelas entre algunos días y 9 semanas ya sea espontáneamente o luego de descender la dosis o de discontinuarlo⁴⁴. No hubo diferencias significativas en función de la etiología de la HAP. A nivel pediátrico, predominó la etiología idiopática (40,4%) y la HAP asociada a cardiopatías congénitas (45,2%), con una tasa cruda de hepatotoxicidad de 2,7% y una tasa de discontinuación de 14,4%, lo que sugiere una mayor tolerancia de los niños a bosentan⁴⁶. En cuanto al control periódico de las enzimas, se recomienda al inicio del tratamiento, a los 15 días y 30 días de iniciado el tratamiento, y luego en forma mensual. En la Tabla 3, se resume el manejo clínico frente al aumento de las transaminasas.

Bosentan está contraindicado en el embarazo por sus efectos teratogénicos. Interacciona con los anticonceptivos hormonales orales, disminuyendo su eficacia, y con la glibenclamida, incrementando el riesgo de toxicidad hepática.

En los ensayos clínicos, se ha observado anemia en un reducido número de pacientes, en general ligera, reversible y de naturaleza desconocida (no hay toxicidad medular ni hemólisis), siendo recomendable verificar periódicamente la hemoglobina y el hematocrito. Además, se ha observado retención de líquidos y edemas en las extremidades inferiores, cefaleas y sofocos⁴⁴. Existe inquietud de que los antagonistas de la endotelina puedan causar atrofia testicular e infertilidad en el varón como efecto clase, por lo que los varones en edad fértil deben conocer esta posibilidad antes de iniciar la medicación.

Conclusiones

El antagonista dual no selectivo de los receptores de ET-1, bosentan, es un eficaz tratamiento en la HP:

- Mejora en la capacidad de ejercicio.

- Mejora en la clase funcional y calidad de vida.
- Mejora de la hemodinamia cardiopulmonar.
- Retrasa el deterioro clínico y aumenta la supervivencia.
- Muestra aumento de la supervivencia en el análisis retrospectivo de los estudios de extensión.

Teniendo en cuenta las recomendaciones de uso, bosentan ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes con HP en clase funcional III y IV de la NYHA en EUA y Canadá. En Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), ha aprobado bosentan para el tratamiento de los pacientes en clase II a III de la NYHA, especificando que la eficacia del tratamiento ha sido demostrada en pacientes con HP idiopática y asociada a colagenosis sin fibrosis pulmonar significativa.

Con el nivel de evidencia actual, las recomendaciones en Europa son:

- Clase I; nivel de evidencia A para la HAP idiopática y la HAP asociada a colagenosis sin fibrosis pulmonar significativa en clase II y III de la NYHA.

- Clase IIa; nivel de evidencia C para la HAP idiopática y la HAP asociada a colagenosis sin fibrosis pulmonar significativa en clase IV de la NYHA.

Referencias bibliográficas

1. Gómez-Sánchez MA. Hipertensión Pulmonar. Editorial Ergon. Madrid, España; 2008.
2. Hatano S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension. Report of the WHO Meeting. Geneva: World Health Organization; 1975.
3. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A National Prospective Study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
4. Rich S, editor. Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998 co-sponsored by the World Health Organization. (<http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>).
5. Galié N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.
6. Barst R, Rubin LJ. 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. February 11-14, 2008. Dana Point, California.
7. Dupuis J. Endothelin: setting the scene in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2007;16:3-7.
8. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 1993;328:1732-9.
9. Dupuis J, Hoepfer MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;31:407-15.
10. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski H-D, Schultheiss H-P, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1562-69.
11. Galié N. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(Suppl 1): 273.
12. Migneault A, Sauvageau S, Villeneuve L, Thorin E, Fournier A, Leblanc N, et al. Chronically elevated endothelin levels reduce pulmonary vascular reactivity to nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:506-13.
13. Hocher B, Schwartz A, Fagan KA, Thone-Reineke C, El-Hag K, Kusserow H. et al. Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:19-26.
14. Bauer M, Wilkens H, Langer F, Schneider SO, Lausberg H, Schafers HJ. Selective up regulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002;105:1034-34.
15. Langleben D, Dupuis J, Langleben I, Hirsch AM, Baron M, Senécal J-L, et al. Etiology-specific endothelin-1 clearance in human precapillary pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:689-95.
16. Oldfield V, Lyseng-Williamson KA. Bosentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:189-208.
17. Humbert M. Dual endothelin receptor antagonism: setting Standard in PAH. *Eur Respir Rev* 2007;16:13-18.
18. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:119-23.
19. Rubin LJ, Badesch D, Barst R, Galie N, Black C, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension (for the 'Bosentan Randomized Trials of Endothelin Antagonist Therapy': BREATHE Study Group). *N Eng J Med* 2002;346:896-903.
20. Galié N, Hinderliter A, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1380-6.
21. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galié N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244-9.
22. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1336-40.
23. Koh E, Lee P, Gladman D, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Rheumatology* 1996;35:989-93.
24. Denton CP, Pope JE, Meter HH, Gabrielli A, Boonstra A, van den Hoogen FHJ, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1222-8.
25. Galié N, Rubin LJ, Hoepfer MM, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100.
26. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with the first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;26:589-95.
27. Cacoub P, Dorent R, Maistre G, Nataf P, Carayon A, Piette C, et al. Endothelin-1 in primary pulmonary hypertension and the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 1993;71:448-50.
28. Galié N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
29. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galié N, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Long-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2008;127:27-32.
30. Sitbon O, Gressin V, Speich R, MacDonald PS, Opravil M, Cooper DA, et al. Bosentan for the treatment of human im-

- munodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;140:1212-7.
31. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Wildlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-82.
 32. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006;28:138-43.
 33. Hoepfer MM, Halank M, Marx C, Hoefken G, Seyfarth HJ, Schauer J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:502-8.
 34. Clift PF, Towend JN, Bramhall S, Isaac JL. Successful treatment of severe portopulmonary hypertension after liver transplantation by bosentan. *Transplantation* 2004;77:1774-5.
 35. Hoepfer MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary arterial hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003;22:330-4.
 36. Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:691-94.
 37. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257-63.
 38. Benza RL, Rayburn BK, Tallaj JA, Pamboukian SV, Bourge RC. Treprostinil-based therapy in the treatment of moderate-to-severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008;134:139-45.
 39. Hoepfer MM, Barst RJ, Robbins I, Cannick R, Galié N, Bonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-9.
 40. Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007-10.
 41. Mathai SC, Girgis RE, Fischer MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, Hassoun PM. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:469-75.
 42. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:107-112.
 43. Fattinger K, Funk C, Pantze M, Weber C, Reichen J, Steiger B, Meier PJ. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:223-31.
 44. Segal ES, Valette C, Oster L, Bouley L, Edfjall C, Herrmann P, et al. Risk management strategies in the postmarketing period. Safety experience with US and European Bosentan surveillance programmes. *Drug Safety* 2006;28:971-80.
 45. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoepfer MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338-44.
 46. Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance Program. *Pediatric Res* 2008;64:200-4.
-
- Palabras clave:** Hipertensión arterial pulmonar - Bosentan - Disfunción ventricular derecha